临床研究

长脉宽1064 nm Nd:YAG激光治疗趾甲真菌病的疗效及安全性

杨烨玫[1,2],周思彤[1,2],胡永轩[1],毛祖豪[1],吴 中[1],韩 雪[1],刘康兴[1],黄诗韵[1],胡燕卿[1],卢 艳[1],周冼苡[1]
[1]南方医科大学第三附属医院皮肤性病科,广东 广州 510630;[2]南方医科大学,广东 广州 510515

摘要:目的 探讨长脉宽1064 nm Nd:YAG激光治疗趾甲真菌病的疗效及安全性。**方法** 对确诊的104例(461个趾甲)趾甲真菌病患者,根据年龄段分为Ⅰ组(≥60岁)和Ⅱ组(<60岁),按照SCIO评分及病甲位置的差异分为不同亚组;所有患者病甲均使用长脉宽1064 nm Nd:YAG激光进行每周1次、共10~12次的治疗,随访至初次治疗后的48周,观察疗效及不良反应。**结果** 所有病人随访至48周,总体临床有效率为72.5%。Ⅱ组的临床有效率和真菌学治愈率均高于Ⅰ组,差异有统计学意义(P<0.05)。不同SCIO亚组之间的临床有效率无统计学差异(P>0.05)。第2~4趾甲亚组的临床有效率优于第1、第5趾甲亚组,差异有统计学意义(P<0.05);所有患者无明显不良反应。**结论** 长脉宽1064 nm Nd:YAG激光是一种安全微创有效的治疗甲真菌病的方法,可在临床推广使用。

关键词:趾甲;甲真菌病;激光治疗

Efficacy and safety of long pulse 1064 nm Nd:YAG laser for treatment of onychomycosis of the toenails

YANG Yemei[1, 2], ZHOU Sitong[1, 2], HU Yongxuan[1], MAO Zuhao[1], WU Zhong[1], HAN Xue[1], LIU Kangxing[1], HUNAG Shiyun[1], HU Yanqing[1], LU Yan[1], ZHOU Xianyi[1]
[1]Department of Dermatology and Venerology, Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China; [2]Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of long pulse 1064 nm Nd:YAG laser therapy in the treatment of onychomycosis of the toenails. **Methods** A total of 104 patients with onychomycosis (461 toenails) were divided by age into ≥60 years group and <60 years group, and each group was further divided into subgroups according to Scoring Clinical Index of Onychomycosis (SCIO) scoring and the location of the compromised toenails. All the toenails were treated with 10 to12 sessions of long pulse 1064 nm Nd:YAG laser therapy at the interval of 1 week. All the patients were followed up for 48 weeks after the initial treatment to assess the clinical efficacy and adverse reactions. **Results** The overall clinical response rate in these patients was 72.5% by the end of the 48-week follow-up. In patients aged <60 years, the clinical response rate and mycological cure rate were significantly higher than the rates in patients aged ≥60 years (P<0.05). No significant differences were observed in the response rates between different SCIO subgroups (P>0.05); the 2nd to 4th toenails showed better outcomes after the therapy than the 1st and 5th toenails (P<0.05). No adverse reactions related with the therapy were recorded in these patients. **Conclusion** Long pulse 1064 nm Nd:YAG laser is an effective and safe approach for treatment of onychomycosis of the toenails.

Key words: toenails; onychomycosis; laser therapy

甲真菌病是真菌引起的甲板和甲下组织的感染,是成人最常见的甲病之一,发病率高达12%,且随年龄的增加而增高[1],趾甲较指甲更常见[2]。皮肤癣菌、酵母菌和霉菌均可引起甲真菌病,其中以皮肤癣菌属中的红色毛癣菌感染最常见[3]。临床表现为甲板呈黄白色或褐色、增厚、糠化等。不及时治疗可导致整个甲板的破坏,严重影响美观。更需要引起重视的是,该病具有传染性,较手足癣更为顽固难治,常常成为诱发皮肤癣菌病的传染源[4]。由于局部抗真菌药很难穿透甲板起到杀菌作用[5],口服抗真菌药又不适合肝病患者、老年人等特殊人群,目前甲真菌病的治疗仍较为棘手。近年来研究表明,激光对甲真菌病具有治疗作用[6-8],但由于研究病例数量偏少,激光对不同年龄、不同严重程度、不同足趾位置的病甲的疗效的研究尚不明确。我们使用长脉宽1064 nm Nd:YAG激光对104例(461个趾甲)趾甲真菌病患者进行治疗,对上述问题进行探讨,评估了该方法的有效性及安全性,为长脉宽1064 nm Nd:YAG激光规范化治疗趾甲真菌病提供了有益的参考依据。

1 资料和方法

1.1 病例选择

病例纳入标准:年龄10~90岁,自2011年4月~2014年7月在我科确诊为趾甲真菌病的患者,真菌直接镜检和培养结果均为阳性,临床表型包括白色浅表型、远端

收稿日期:2016-03-09
基金项目:广东省科技计划项目(2011B031800224)
作者简介:杨烨玫,在读硕士研究生,E-mail: 460081758@qq.com
通信作者:周冼苡,主任医师,硕士生导师,E-mail: zxy1962@163.com

侧位甲下型、近端甲下型、全甲毁损型;甲真菌病临床评分指数(SCIO)[9]为1-30。

排除标准:(1)病人自动中止治疗或拒绝后续治疗;(2)在过去6个月内,患者已进行了系统性抗真菌药物治疗;(3)甲板及甲床有外伤史;(4)严重变色的甲;(5)妊娠期患者;(6)同时伴有其他临床疾病相关的不正常甲表现,如银屑病、扁平苔藓或特应性皮炎;(7)细菌感染导致的指甲色素沉着。因不良事件而中断治疗时,在疗效分析中排除该类病例,但纳入不良反应发生率的统计中。

共入选104名患者(461个病甲),分组如下:Ⅰ组(≥60岁)共64名患者,211个趾甲,按SCIO评分分为$A_{Ⅰ}$组(SCIO<6),$B_{Ⅰ}$组(6≤SCIO<12),$C_{Ⅰ}$组(12≤SCIO<18),$D_{Ⅰ}$组(SCIO≥18);按病甲位置分为$α_{Ⅰ}$组(第1趾甲),$β_{Ⅰ}$组(第2~4趾甲),$θ_{Ⅰ}$组(第5趾甲);Ⅱ组(<60岁)共40名患者,250个趾甲,按SCIO评分分为$A_{Ⅱ}$组(SCIO<6),$B_{Ⅱ}$组(6≤SCIO<12),$C_{Ⅱ}$组(12≤SCIO<18),$D_{Ⅱ}$组(SCIO≥18);按病甲位置分为$α_{Ⅱ}$组(第1趾甲),$β_{Ⅱ}$组(第2~4趾甲),$θ_{Ⅱ}$组(第5趾甲)。

1.2 仪器

采用以色列飞顿·辉煌360(Harmony®XL, Alma Lasers Ltd)长脉宽1064 nm Nd:YAG激光治疗手具。

1.3 方法

采用长脉宽1064 nm Nd:YAG激光对104名患者(共461个病甲)进行治疗。激光参数:脉宽45 ms,光斑直径3 mm,频率2 Hz,能量40~60 J/cm^2。能量大小根据患者甲板厚度、病人的耐受和病情程度适量调整,每周行1次激光治疗,共10~12周。治疗时每个病甲照射3轮,每轮激光照射时确保激光光斑覆盖全部病甲范围,光斑可有小面积重叠,间隔时间2 min。治疗前削薄增厚的病甲,并记录患者的年龄、性别、病甲位置、SCIO评分,对每个病甲进行拍照存档,取每位患者临床表现最典型的一个病甲行真菌镜检及培养。分别于初次治疗后的24周、48周对所有患者进行随访,并拍照、对相同位置病甲再次行真菌镜检及培养。所有病甲照片、真菌直接镜检、真菌培养结果由未参与治疗的医生专人负责,统一进行操作并评价。

1.4 疗效评价标准

临床疗效的评价标准参考Arisa E. Ortiz等人的五等级评价标准[10]:显著有效—病甲清除>75%;中等有效—病甲清除50%~75%;好转—病甲清除25%~49%;略好转—病甲清除<25%;无效—病甲无变化或加重。临床有效率=(显著有效例数+中等有效例数)/总例数×100%;真菌学疗效标准[11]:痊愈—真菌培养及镜检阴性;未愈—真菌培养或镜检阳性。真菌学有效率=痊愈例数/总例数×100%。

1.5 统计学分析

数据采用SPSS20.0统计软件进行分析。根据患者的年龄、SCIO评分、病甲位置不同分组,采用自身对照的方法进行多个样本率的比较,运用$χ^2$检验,比较不同分组的临床有效率及真菌学有效率有无统计学差异,P值<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状明显改善

共治疗104例患者,平均年龄50.44岁,Ⅰ组平均年龄为70.48岁,Ⅱ组平均年龄为33.52岁。24周和48周随访时,大部分患者的临床症状可明显改善(图1,2)。

2.2 不同年龄组的临床有效率及真菌学治愈率比较

Ⅱ组的临床有效率在24周时高于Ⅰ组,差异有统计学意义($χ^2$=29.33,P<0.05);48周时也高于Ⅰ组($χ^2$=20.95,P<0.05),差异有统计学意义(表1)。Ⅱ组的真菌学治愈率在24周时高于Ⅰ组($χ^2$=5.48,P<0.05)、48周时亦高于Ⅰ组($χ^2$=6.09,P<0.05),差异有统计学意义(表2)。

2.3 病甲严重程度不同的临床有效率比较

在24周时,$A_{Ⅰ}$、$B_{Ⅰ}$、$C_{Ⅰ}$、$D_{Ⅰ}$组间的临床有效率差异无统计学意义($χ^2$=9.13,P>0.05),$A_{Ⅱ}$、$B_{Ⅱ}$、$C_{Ⅱ}$、$D_{Ⅱ}$组间的临床有效率差异也无统计学意义($χ^2$=7.99,P>0.05)。48周时,除$D_{Ⅰ}$组以外,$A_{Ⅰ}$、$B_{Ⅰ}$、$C_{Ⅰ}$组的临床有效率均有不同程度的提高,但各组的临床有效率差异无统计学意义($χ^2$=2.23,P>0.05),$A_{Ⅱ}$、$B_{Ⅱ}$、$C_{Ⅱ}$、$D_{Ⅱ}$组的临床有效率较24周时分别有不同程度的提高,但各组之间的临床有效率差异无统计学意义($χ^2$=9.13,P>0.05,表3)。

2.4 不同位置趾甲的临床有效率比较

24周时,$β_{Ⅰ}$组的临床有效率高于$α_{Ⅰ}$、$θ_{Ⅰ}$组($χ^2$=23.42,P<0.05),$β_{Ⅱ}$组的临床有效率高于$α_{Ⅱ}$、$θ_{Ⅱ}$组($χ^2$=30.64,P<0.05),差异均具有统计学意义;48周时,$β_{Ⅰ}$组的临床有效率高于$α_{Ⅰ}$、$θ_{Ⅰ}$组($χ^2$=18.61,P<0.05),$β_{Ⅱ}$组的临床有效率高于$α_{Ⅱ}$、$θ_{Ⅱ}$组($χ^2$=32.80,P<0.05),差异均有统计学意义(表4)。

2.5 不良反应

整个48周的观察期内未出现患者因严重不良反应而退出治疗的情况,部分患者在激光治疗时出现疼痛,但均可耐受。

3 讨论

2010年,FDA批准了包括长脉宽1064 nm Nd:YAG激光在内的多种激光设备用于治疗甲真菌病[12]。其治疗原理是基于激光选择性光热作用原理发展而来的,其具有较强的穿透性,作用于甲板及甲床,而靶组织内真菌细胞壁中的黑色素吸收长脉冲激光的能量,局部温度升高,造成真菌细胞的损伤和破坏,抑制或杀灭真菌,基于此理论,该疗法可以在不破坏甲板外观的同时达到治疗甲真菌病的目的[13]。我们的研究发现,在激光治疗甲真菌病的过程中,患者会感觉到轻微的灼热和刺



图1 Ⅰ组患者激光治疗趾甲真菌病前后对比

Fig.1 Therapeutic effect in a patient over 60 years of age. *A*: The 1st, 3rd, 4th and 5th toenails before treatment; *B*: The 1st, 3rd and 4th toenails showed marked improvement and the 5th toenail showed no improvement at week 24; *C*: The 1st, 3rd and 4th toenails achieved recovery and the 5th toenail showed a minor improvement at week 48.



图2 Ⅱ组患者激光治疗趾甲真菌病前后对比

Fig.2 Therapeutic effect in a patient below 60 years of age. *A*: The toenails before treatment; *B*: The 1st, 2nd and 4th toenails showed marked improvement and the 3rd toenail achieved recovery, but the 5th toenail showed a minor improvement at week 24; *C*: The 1st, 2nd, 3rd and 4th toenails achieved recovery and the 5th toenail showed marked improvement at week 48.

表1 不同年龄分组激光治疗甲真菌病的临床疗效

Tab.1 Laser treatment response rates in group I and group II at 24 and 48 weeks

Group	*n*	Week 24	Week 48
Ⅰ	211	96 (45.5%)	131 (62.1%)
Ⅱ	250	176 (70.4%)	203 (81.2%)
Total	461	272 (59.0%)	334 (72.5%)

表2 不同年龄分组真菌学治愈率

Tab.2 Mycological test negative rates in group I and group II at 24 and 48 weeks

Group	*n*	Week 24	Week 48
Ⅰ	40	29 (72.5%)	33 (82.5%)
Ⅱ	64	57 (89.1%)	61 (95.3%)
Total	104	86(82.7%)	94 (90.4%)

表3 不同SCIO组的临床有效率

Tab.3 Laser treatment response rates in the subgroups with different SCIO scores at 24 and 48 weeks

Group	Subgroup	*n*	Week 24	Week 48
Ⅰ	$A_Ⅰ$	61	31 (50.8%)	39 (63.9%)
	$B_Ⅰ$	31	21 (67.7%)	22 (71.0%)
	$C_Ⅰ$	41	15 (36.6%)	26 (63.4%)
	$D_Ⅰ$	78	44 (56.4%)	44 (56.4%)
Ⅱ	$A_Ⅱ$	55	32 (58.2%)	42 (76.4%)
	$B_Ⅱ$	46	29 (63.0%)	36 (78.3%)
	$C_Ⅱ$	114	86 (75.4%)	94 (82.5%)
	$D_Ⅱ$	35	28 (80.0%)	30 (85.7%)

表4 不同位置趾甲的临床有效率

Tab.4 Laser treatment response rates in the subgroups of different toenails at 24 and 48 weeks

Group	Subgroups	*n*	Week 24	Week 48
Ⅰ	$α_Ⅰ$	58	23 (39.7%)	32 (55.2%)
	$β_Ⅰ$	106	64 (60.4%)	80 (75.5%)
	$θ_Ⅰ$	47	9 (19.1%)	19 (40.4%)
Ⅱ	$α_Ⅱ$	70	42 (60.0%)	47 (67.1%)
	$β_Ⅱ$	126	108 (85.7%)	120 (95.2%)
	$θ_Ⅱ$	54	26 (48.1%)	36 (66.7%)

痛感，这与Gupta[14]和Landsman[15]的研究中提到的一致；且在观察中未发现激光治疗前后甲板形态发生明显改变，提示该疗法的确具有较好的安全性。

本研究结果显示：(1)<60岁患者的临床有效率和真菌学治愈率均优于≥60岁者，这与老年人趾甲生长速

度慢、末梢循环下降和抵抗力相对差有一定关系，所以我们推荐在治疗过程中可适当给予改善趾甲末梢循环的维生素E等[16]，以及可以促进甲生长的维生素A、B_2等；(2)从不同严重程度亚组的结果可见，该方法可使SCIO评分1~30的病甲均达到较好的治疗效果，进一步证实了该激光治疗的有效性；(3)$α_Ⅰ$、$θ_Ⅰ$、$α_Ⅱ$、$θ_Ⅱ$组的有效率欠佳，提示各年龄段患者的第1趾甲和第5趾甲都需要延长疗程，以达到更高的临床有效率；(4)本研究中，患者均接受每周1次，连续10~12次的治疗，24周时的临床有效率为59.0%，48周时为72.5%。而Kimura等[17]使用1064 nm Nd:YAG激光治疗了13例甲真菌病患者(37个病甲)，在初次治疗后16周时随访，评价为中度有效、显著有效和完全治愈的趾甲就已占总数的81%。笔者认为，我们的临床有效率不高的原因可能与病例数多、病情严重程度差异以及本研究中老年患者所占比例较大有关；(5)本研究48周的临床有效率均高于24周，而刘红芳等[18]报道，行同类治疗8次后的24周临床有效率较12周时有所降低。这可能是因为我们的治疗多达10~12次，有效地破坏了病原真菌，减少了"再燃"的可能性；并同时外用药治疗合并的手足癣、体癣，减少了自身再感染的机会；(6)长脉宽1064 nm Nd:YAG激光可穿透普通皮肤组织的厚度约为4 mm[19]，而对于结构致密的趾甲，穿透力会相对减弱，因此我们在趾甲增厚的患者激光治疗前都进行了病甲磨薄，使激光能够充分穿透病甲进而提高了疗效。

综上所述，在长脉宽1064 nm Nd:YAG激光治疗甲真菌病前，应该根据患者的年龄、病情严重程度、病甲位置等可能影响疾病治疗效果的因素进行评估，根据评估结果实施不同的治疗方案，这样既可以用更科学的方式进行甲真菌病的激光治疗，也可以避免患者不必要的医疗花费。

目前甲真菌病的微创激光疗法仍然是处于起步阶段的新技术，尽管已有一些应用长脉宽1064 nmNd:YAG激光治疗的报道，但是仍缺乏明确的治疗指南。本临床研究为使用长脉宽1064 nm Nd:YAG激光治疗甲真菌病提供了一些新的治疗方案和思路，有助于进一步探索和推广这种新型的局部微创治疗方法。

参考文献：

[1] Scher RK, Rich P, Pariser D, et al. The epidemiology, etiology, and pathophysiology of onychomycosis[J]. Semin Cutan Med Surg, 2013, 32(2 Suppl 1): S2-4.

[2] Westerberg DP, Voyack MJ. Onychomycosis:current trends in diagnosis and treatment[J]. Am Fam Physician, 2013, 88(11): 762-70.

[3] Murray SC, Dawber RP. Onychomycosis of toenails: orthopaedic and podiatric considerations[J]. Australas J Dermatol, 2002, 43(2): 105-12.

[4] Nijenhuis-Rosien L, Kleefstra N, Wolfhagen MJ, et al. Laser therapy for onychomycosis in patients with diabetes at risk for foot complications: study protocol for a randomized, double-blind, controlled trial (LASER-1) [J]. Trials, 2015, 16: 108.

[5] Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H. Drug interactions between nine antifungal agents and drugs metabolized by human cytochromes P450[J]. Curr Drug Metab, 2014, 15(7): 651-79.

[6] Manevitch Z, Lev D, Hochberg M, et al. Direct antifungal effect offemtosecond laser on Trichophyton rubrum onychomycosis[J]. Photochem Photobiol, 2010, 86(2): 476-9.

[7] Hochman LG. Laser treatment of onychomycosis using a novel 0.65-millisecond pulsed Nd:YAG 1064-nm laser[J]. J Cosmet Laser Ther, 2011, 13(1): 2-5.

[8] Cronin L, Moffitt M, Mawad D, et al. An *in vitro* study of the photodynamiceffect of rose Bengal on Trichophyton rubrum[J]. J Biophotonics, 2012, 7(6): 410-7.

[9] Sergeev AY, Gupta AK, Sergeev YV. The scoring clinical index for onychomycosis (SCIO index)[J]. Skin Therapy Lett, 2002, 7(Suppl 1): 6-7.

[10] Ortiz AE, Truong S, Serowka K, et al. A 1,320-nm Nd:YAG laser for improving the appearance of onychomycosis[J]. Dermatol Surg, 2014, 40(12): 1356-60.

[11] 中华医学会皮肤性病学分会, 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会. 中国医师协会皮肤科医师分会. 中国甲真菌病诊疗指南(2015年版)[J]. 中国真菌学杂志, 2015, 10(2): 118-25.

[12] Ortiz AE, Avram MM, Wanner MA. A review of lasers and light for the treatment of onychomycosis[J]. Lasers Surg Med, 2014, 46(2): 117-24.

[13] Vural E, Winfield HL, Shingleton AW, et al. The effects of laser irradiation on Trichophyton rubrum growth[J]. Lasers Med Sci, 2008, 23(4): 349-53.

[14] Gupta A, Simpson F. Device-based therapies for onychomycosis treatment[J]. Skin Therapy Lett, 2012, 17(9): 4-9.

[15] Landsman AS, Robbins AH, Angelini PF, et al. Treatment of mild, moderate, and severe onychomycosis using 870-and 930-nm light exposure[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2010, 100(3): 166-77.

[16] Luyten C, André J, Walraevens C, et al. Yellow nail syndrome and onychomycosis. Experience with itraconazole pulse therapy combined with vitamin E[J]. Dermatology, 1996, 192(4): 406-8.

[17] Kimura U, Takeuchi K, Kinoshita A, et al. Treating onychomycoses of the toenail: clinical efficacy of the Sub-Millisecond 1,064 nm Nd: YAG laser using a 5mm spot diameter[J]. J Drugs Dermatol, 2012, 11(4): 496-504.

[18] 刘红芳, 黄莉宁, 陈勇军, 等. 不同疗程长脉宽Nd：YAG 1064nm激光治疗甲真菌病的疗效观察[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2015, 22(3): 185-8.

[19] Li Y, Yu S, Xu J, et al. Comparison of the efficacy of long-pulsed Nd:YAG laser intervention for treatment of onychomycosis of toenails or fingernails[J]. J Drugs Dermatol, 2014, 13(10): 1258-63.

（编辑：吴锦雅）